PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 62106017 A

(43) Date of publication of application: 16 . 05 . 87

(51) Int. CI

A61K 31/35 // C07D311/34

(21) Application number: 60245509

(22) Date of filing: 01 . 11 . 85

(71) Applicant:

YAMANOUCHI PHARMACEUT CO

LTD OGAWARA HIROSHI

(72) Inventor:

OGAWARA HIROSHI WATANABE SHUNICHI

ΙΤΟ ΤΟΚUΚΙ

(54) ANTI-TUMOR AGENT

(57) Abstract:

PURPOSE: To provide an anti-tumor agent containing 5,7-dihydroxy-4'-substituted- isoflavone-2-carboxylic acid or its ethyl ester as an active component and having strong oncogene-originated tyrosine-specific phosphorylase-inhibiting activity.

CONSTITUTION: The

5,7-dihydroxy-4'-substituted-isoflavone-2-carboxylic acid of formula (R 1 is OH or methoxy; R 2 is carboxyl or ethoxycarbonyl) or its ethyl ester is used as an anti-tumor agent. The compound of formula I e.g. 5,7-dihydroxy-4'-methoxyisoflavone-2-carboxylic acid. The compound of formula strongly inhibits oncogene-originated tyrosine-specific phosphorylase which is suspected to participate in then canceration of normal cell and the proliferation of cancer cell. Accordingly, the agent is useful for the prevention of carcinogenesis and remedy of cancer.

COPYRIGHT: (C)1987,JPO&Japio

99日本国特許庁(JP)

①特許出願公開。

⑤公開特許公報(A)

昭62-106017

⊕Int Cl. 1

與別記号

庁内整理番号

母公開 昭和62年(1987)5月16日

A 61 K 31/35 # C 67 D 311/34 ADU

6640-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全3頁)

◎発明の名称 抗腫傷剤

②特 顋 昭50-245509

砂出 願 昭60(1985)11月1日

卷 発 明 者 小 河 原 母 発 明 者 渡 辺 安 安 宏 東京都文京区褐島 2 - 33 - 9 - 大宮市大字連招869 - 3

萨 徳 樹

岩槻市大字黑谷1017-12

①出日報 人 山之内製薬株式会社①出日報 人 小河 原 安

東京都中央区日本橋本町2丁目5番地1

東京都文京区湍島2-33-9

迎代 理 人 井理士 藤野 清也 外1名

明 培 書

1. 発明の名称

64

朗

抗胰岛鞘

2. 特許請求の範囲

1. 一数式

(式中、Bは 水像基 またはメトキシ基を、 B*は カルボキシ基またはエトキ シカルボニル差

S. Andrews S.

を意味する。)
で示される 5.7 - ジヒドロキシー サーイソフラボン・2 - カルボ 簡またはそのエテルエ 在テルを有効成分とする抗粧馬削

- 2. 5. 7 ー ジモ ドロキシー イーメトキシインフ ラボンー 2 ー カルボン酸を有効成分とする特 許請求の範囲第1項記載の抗糖質 所
- 3. 5.7.4'- F 9 E F O A D A V 7 5 N V 2

- カルボン酸を有効成分とする特許請求の範囲第1項記載の抗震導列

- 4. 5. 7. 4′ートリヒドロキシイソフラボンー 2 ーカルボン酸のエナルエステルを有効成分と する物質液の範囲無し項記域の抗腫病例
- 3. 発明の詳細な説明

(盘棄上の利用分野)

本発明は、一般式

(式中、Pは 水殻あまたはノトマシ基を、 Pは カルボロシ基またはエトヤ シカルボニル基

を寝味する。)

で示される 5.7ージヒドロキシー 4一 改換ーイソフラボンー 2 ーカルボン 限または そのエチルエスチルを存め成分とする抗験 母烈に関する。

(従来の技術)

上記一般式で示される化仕物は、PIがメトキッキで且のPIがエトキッカルボニル基である化会物を飲き、ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティー (Journal of the Chemical Society) 1852~1859 商。1953 年 に記載されている公知化合物である。同文献は、イソフラボン化合物の新しい合成方法を報告しているので、イソフラボン化合物の素類作用、殊に抗腫瘍作用については全く報告していない。

(発明の作用および効果)

本見明者等は、上記一紋式で示される化合物が、強い福逸伝子由来チェンン特異的リン酸化群果組止作用を有することをつきとめ、本発明を完成した。福逸伝子の中でチュシン特異的リン酸化酵素が異像して発癌または超越酸増殖がある。

ェクトリラウス内態ウイルス (Bre), ニワトリル ¥73 肉種ウイルス (Tes),ネコガードナーラワンー管

列 定 方 法:

ヒト上皮性・組 脚 地 種 因 子 受 容 体 (EOP レセプター、 A43 I 細 風) チロ シ 季ン 等 異 的 リン 激 化 酵 潔 舌 性 の 劇 定 法 (エス・コウ エン,ジィ・カーペンター。エル・キング;ジャーナル・オブ・パイ オロ ジカル・ケミメ トリー 255 巻、 483 I ~ 484 2 頁 1980 年 多 照)

EGFレセブゥーを多量に含むことの知られているヒト上皮性感知症(A431細胞)より調製した補腹膜を酵素酸として用いた。 50 al 中化、 20 mM Pipes — NaOH pH 7.2, 1 C mMMgCle、3 mMMnCle、1 mM DTT。10 aM [r = PP] ATP (2 mCl/mmol)、A131 部題細胞膜(タンパク量10 ag)及び上記化合物(l)を含む反応被を5分間反応させたのち。反応を停止させ、反応液を8%ポリアクリルアミドグル電気液動ーオートラジォグラフィーで抑防して、分子量17万のEGFレセプターのリン酸化の有無を調べる。さらにそのEGFレセプターを切り出し、液体シンナレーン。ンカウンチーで放射能を

内限ウイルス (fgr)、ネコスナイダータイレン病 難ウイルス (fcs)、エワトリ 悪波 肉懸 ウイルス (fps)、エウトリ 帯芽球症 ウイルス (erb f)、マウ スプペルソン 白血 宍ワイルス (sbl)、マウスモロ ニー 内陸 ウイルス (saus)、 ラット神経芽種 ウイル (nac)。 さらに、上記 新遺伝子が、人間のいろい みな 紙 おいて も 発現されていることが 報告さ れている (たとえば、サイエンス、 224 巻。 256 筒、1984 年)。

このように、福遠伝子由来チョシン特異的リン観察末活性は、正常趣趣の特化および無視窓の増積に襲与すると考えられているので、その解系活性を特異的に限止できる化合物は、発癌の子的および無治症に有用である。

以下、本発明の化合物の感遺伝子由来チョン ン特異的リン酸化酵素組止作用および母性を設 明する。

① 語遠位子由来チロシン特異的リン酸化酵果 風止作用

朝定することにより、リン酸化の程度を定合 した。

なね、 A431 細胞からの細胞振調袋はつぎ の如く行った。

7 % 年齢児血荷(ギブコ社製)を含むダルベッコーの MEM(日本水産機製)培地で培養した A 4 3 1 細胞を焼め、コーエンらの方法(スタンレイ・コーエン。 ヒロン・ウシロ。クリスク・ストシェック、 i カエル・チンカーズ:ジャーナル オブ バイオロ ジカルケ i ストリー,257 巻,1523-1531 両1 982年参照)により細胞膜小胞を調整した。

與定差果:

化合物(f)のテロシン特異的リン酸化酶型に 対する阻止作用

柳定化合物	阻止作用 10 to (AR. fal.)
A	100
В	2.0
c	20

(従来の投術)

上記一般式で示される化台物は、 だがメトキッ治で且つ だがエトキッカルギェル 基である化 台物を除き、ジャーナル・オブ・ザ・クミカル・ソサエティー (Journal of the Chemical Society) 1852~1859 質、1953 年 に記載されている公知化合物である。 同文献は、イソフラギン化合物の新しい合成方法を報告しているので、イソフラボン化合物の萎奪作用、殊に抗陸場作用については全く報告していない。

(発明の作用および効果)

本見明者等は、上記一般式で示される化合物が、強い福速伝子由来チロシン特異的リン酸化群楽阻止作用を有することをつきとめ、本発明を形成した。福達伝子の中でチロシン特異的リン酸化酵素が関係して発酵または超離的情味であると考えられている磁伝子がある。

ニクトリラウス肉題ワイルス (Bre), ニクトリインス (Bre), ニクトリスクス (Bre), ネコガードナーラウシー管

列定方法:

ヒト上皮性癌 網路 増殖因子受容体 (EGP レセプター、 A431 細胞) ケロシダン 特異的 9 ン聚化酵素活性の側定法 (エス・コウエン,ジイ・カーペンター、エル・キング; ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー 255 巻、 4831 ~ 4842 页 1980 年 多照)

EGFレセブゥーを多能だまむことの知られているモト上皮性無細胞(A431細胞)より調料した補腹膜を酵素がとして用いた。 50 al 中に、 20 mM Pipes — NaOH pH 7.2、1 C mMMgClt.
3 mM MnClt. (mM DTT.) O-AM [r-2P] ATP (2 mCl/cmol), A431 都 題 和 題 縣 (タンパク量 10 ag)及び上記化合物 (l) を合む反応散を5分間反応させたのち。反応と待止さる反応を5分間反応させたのち。反応と特止の可放成 動ーオートラジオグラフィーで解析して。分子量 17万の EGFレセプターの タン酸化の 育 無を調べる。 さらに その EGFレセプターで 放射能を

内限ウイルス (fer)、ネコスナイダークイレン内積ウイルス (fes)、ユワトリ亜放内懸ウイルス (fps)、ユウトリ亜液内懸ウイルス (erb g)、マウスアベルソン自由安ワイルス (ebl)、マウスモロニー内陸ウイルス (mos)、ラット神経芽歴ウイルで (nec)。 さらに、上記無遺伝子が、人間のいろいろな経においても発現されていることが報告されている (たとえば、サイエンス、 224 巻、256 周、1984 年)。

このように、福達伝子由来チロシン特異的リン様野素活性は、正常細胞の穏化および無細胞の増殖に関与すると考えられているので、その野素活性を特異的に阻止できる化合物は、発傷の子的および場合様に有用である。

以下、本発明の化合物の多遺伝子由来チョシン特異的リン酸化酵素原止作用および意味を設明する。

① 透波伝子由来チロシン特異的 9 ン数化酵果 ・販止作用

部定することにより、リン酸化の程度を定量 した。

な材, A431 細胞からの細胞振調製はつぎの如く行った。

7 % 年 始 児 血 荷 (ギブ つ 社 製) を含む ダルベッコーの M E M (日本 水 産 間 要) 将 地 で 培 変 した A 4 3 1 細 胞 を 幾 め、コーエン らの 方 法 (スタン レイ・コーエン 。 と ロ シ・ウシロ 。 ク リ ス ク・スト ツェック , ミ カエ ル・チンカー ズ : ジャーナル オブ バイオロ ジカルケミスト リー,257 巻,1523-1531 両 1982 年 参 照) 化 よ り 細 鞄 覧 小 胞 を 調整 し た 。

與定差果:

化合物(f)のチャシン特異的リン酸化酵素は 対する阻止作用

则定化合物	阻止作用 10 to (AR-fal)
A	100
В	2.0
c	20